·论著·

新型抗癫痫发作药物吡仑帕奈添加治疗 0~18 岁儿童难治性癫痫的临床观察研究

马湖萍[1,2]，任蓉[1]，侯梅[1]，苑爱云[1*]

1.266034 山东省青岛市，青岛大学附属妇女儿童医院神经康复科
2.262700 山东省潍坊市寿光市人民医院新生儿科
*通信作者：苑爱云，副主任医师；E-mail：yay79429@126.com

【摘要】 **背景** 目前儿童难治性癫痫（RE）的治疗仍是癫痫治疗难点，国内吡仑帕奈（PER）治疗儿童RE尚属新药，目前缺少PER对儿童RE添加治疗的建议，且国内报道中使用PER治疗的RE患儿样本量较少。因此PER对于儿童RE，尤其低年龄RE患儿的疗效仍需大样本、进一步研究。**目的** 探究PER添加治疗儿童RE的疗效、可能的适应证、不良反应及耐受性。**方法** 对2022年1月—2023年1月在青岛大学附属妇女儿童医院诊治的0~18岁RE患儿进行自身对照、回顾性分析，对比PER添加治疗前后不同观察时点的癫痫发作频率的变化，评估PER的有效率，记录药物不良反应及药物保留率，并分析PER有效组与无效组的临床特征。**结果** 共纳入192例研究对象，PER添加治疗后，第12、24、36周的有效率分别为56.3%（108/192）、62.1%（113/182）、69.7%（122/175），无发作率分别为19.3%（37/192）、21.4%（39/182）、24.6%（43/175）。不良反应发生率为16.1%（31/192），主要为头晕、暴躁易怒、无力嗜睡等，末次随访药物保留率为91.1%（175/192）。PER添加治疗的RE患儿连续用药12周时，治疗有效与无效患儿起病年龄、抗癫痫治疗病程、起源类型、发作形式、添加PER前发作频率、联合其他抗癫痫发作药物（ASMs）数量、生酮饮食/外科治疗情况，差异有统计学意义（$P<0.05$）。此外，178例患儿进行了脑电图检查，167例患儿进行了头颅磁共振检查；治疗有效与无效患儿脑电图检查结果、头颅磁共振检查结果比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。脑电图检查结果中以脑前部（前、中、颞前、中部）放电有效率较高；头颅影像学检查结果中以正常者有效率较高，其次为以脑白质损伤为主的患儿。**结论** PER添加治疗儿童RE整体有效率及保留率较高，不良反应轻微，药物耐受情况好。对于起病年龄晚、发作形式为运动性发作、局灶性起源、抗癫痫治疗病程短、联合用药数量及发作频率少的RE患儿更为有效。脑电图中以脑前部（前、中、颞前、颞中部）放电、头颅磁共振结果正常者有效率较高。

【关键词】 难治性癫痫；儿童；吡仑帕奈；治疗结果；药物不良反应

【中图分类号】 R 742.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0031

Clinical Observation of the New Antiepileptic Drug Perampanel in the Treatment of Refractory Epilepsy in Children Aged 0-18 Years

MA Huping[1,2]，*REN Rong*[1]，*HOU Mei*[1]，*YUAN Aiyun*[1*]

1.Neurological Rehabilitation Department，Affiliated Hospital of Women and Children，Qingdao University，Qingdao 266034，China

2.Neonatology Department，People's Hospital of Shouguang City，Shouguang City，Weifang 262700，China

**Corresponding author：YUAN Aiyun，Associate chief physician；E-mail：yay79429@126.com*

【Abstract】 **Background** Currently，the treatment of refractory epilepsy（RE）in children is still a difficult point in epilepsy treatment. In China，pirenzapine（PER）is still a new drug for treating RE in children，and there is currently a lack of recommendations for adding PER to the treatment of RE in children. And in Chinese reports，the sample size of RE patients treated with PER is relatively small. Therefore，the efficacy of PER for pediatric RE，especially for young children with RE，

基金项目：青岛市2022年度医药卫生科研指导项目（2022-WJZD133）

引用本文：马湖萍，任蓉，侯梅，等.新型抗癫痫发作药物吡仑帕奈添加治疗0~18岁儿童难治性癫痫的临床观察研究［J］.中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0031.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

MA H P，REN R，HOU M，et al. Clinical observation of the new antiepileptic drug perampanel in the treatment of refractory epilepsy in children aged 0-18 years［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

still needs to be further studied with a large sample size. **Objective** To explore the efficacy, possible indications, adverse reactions, and tolerability of PER addition therapy for RE in children. **Methods** A self-control and retrospective analysis was conducted on children with RE aged 0-18 who were treated at the Women and Children's Hospital affiliated with Qingdao University from January 2022 to January 2023. The frequency of seizures at different observation points before and after the addition of PER treatment was compared, and the effective rate of PER was evaluated. Adverse drug reactions and drug retention rates were recorded, and the clinical characteristics of the effective and ineffective groups of PER were analyzed. **Result** A total of 192 study subjects were included. After adding PER treatment, the effective rates at 12, 24, and 36 weeks were 56.3%(108/192), 62.1%(113/182), and 69.7%(122/175), respectively, and the seizure free rates were 19.3%(37/192), 21.4%(39/182), and 24.6%(43/175). The incidence of adverse reactions was 16.1%(31/192), mainly including dizziness, irritability, weakness, and drowsiness. The last follow-up drug retention rate was 91.1%(175/192). There was a statistically significant difference ($P<0.05$) in the onset age, duration of anti-epileptic treatment, type of origin, seizure form, frequency of seizures before the addition of PER, number of combined anti-epileptic drugs (ASMs), and ketogenic diet/surgical treatment between patients with RE who received continuous medication for 12 weeks. In addition, 178 children underwent EEG examination, and 167 children underwent cranial magnetic resonance imaging examination. There was a statistically significant difference ($P<0.05$) in the electroencephalogram (EEG) and head magnetic resonance imaging (MRI) results between patients who received effective and ineffective treatment. In the results of electroencephalogram examination, the effective rate of discharge in the anterior (anterior, middle, temporal anterior, and middle) part of the brain is higher; In the results of cranial imaging examination, the normal group had a higher effective rate, followed by children with mainly white matter damage. **Conclusion** The overall effective rate and retention rate of PER addition therapy for RE in children are high, with mild adverse reactions and good drug tolerance. It is more effective for children with RE who have a late onset age, seizures in the form of motor seizures, focal origin, short course of anti-epileptic treatment, fewer combination medications, and less frequency of seizures. In electroencephalography, patients with normal discharge in the anterior (anterior, middle, anterior temporal, and middle temporal) of the brain and normal results in cranial magnetic resonance imaging have a higher effective rate.

【Key words】 Refractory epilepsy; Child; Perampanel; Treatment outcome; Adverse drug reactions

癫痫是常见和易致残的神经系统疾病之一，全世界癫痫患者中有一半为儿童，其中尤以 1~10 岁儿童常见[1-2]。癫痫反复发作可导致患儿出现生长发育迟缓、智力障碍、猝死等严重并发症，其标准化病死率可达 1.6% 以上[3]。即使采取合理、有效的抗癫痫发作药物（antiseizure medications，ASMs），仍有 7%~20% 的儿童癫痫未能得到有效控制而演变为难治性癫痫（refractory epilepsy，RE）[4]，给个人、家庭、社会均造成极大的负担。目前，药物仍是治疗 RE 的主要措施，其中，第三代 ASMs 吡仑帕奈（perampanel，PER）是一种高选择性、非竞争性的 α- 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异恶唑丙酸（α-amino-3-hydroxy-5- methyl-4-isoniaxazolipropionic acid，AMPA）受体拮抗剂，是目前该机制下唯一获批用于治疗儿童癫痫的药物，在探究 RE 治疗新方法上有其不可替代的意义。PER 于 2019 年由国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）批准上市，适用于 12 岁以上的儿童及成人癫痫局灶性发作（伴或不伴继发全面性发作）的添加治疗，2021 年 NMPA 扩大其适应证为可用于 4 岁以上的儿童的单药治疗。目前国外 PER 用于治疗成人及年长患儿局灶性癫痫的效果明显，而对 PER 添加治疗儿童 RE 的疗效有争议甚至矛盾，国内外虽已有应用于 4 岁以下儿童的报道，但是普遍样本量小[5-7]。此外，目前国内虽有 PER 治疗癫痫的专家共识，但尚缺少对 RE 添加治疗的建议，且国内治疗儿童 RE 尚属新药，相关报道样本量少，用于 RE 患儿数据缺乏。因此，加强 PER 对于儿童 RE，尤其低年龄 RE 患儿的疗效研究具有重要临床价值。本研究报道 192 例 PER 添加治疗 0~18 岁 RE 患儿，以期为我国 RE 患儿的临床治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2022 年 1 月—2023 年 1 月在青岛大学附属青岛妇女儿童医院门诊或住院治疗的癫痫患儿。纳入标准：（1）年龄 0~18 岁；（2）符合 2010 国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy，ILAE）提出的难治性癫痫定义，即合理的单药或联合应用至少 2 种耐受性好的 ASMs 治疗后，仍不能较长时间内（超过最长发作间隔的 3 倍或 1 年）无癫痫发作[8]；（3）添加 PER 前 3 个月内发作总次数 >2 次；（4）添加 PER 治疗前 1 月内未调整 ASMs，应用 PER 治疗时间≥ 3 个月。

排除标准：（1）依从性差或不配合者；（2）严重

的重要脏器功能障碍或衰竭者。

本研究为回顾性研究，不涉及患儿诊治干预，已通过青岛大学附属青岛妇女儿童医院医学伦理委员会批准（批准文号：QFELL-KY-2023-04）。

1.2 治疗方法

添加 PER（日本 EisaiCo.Ltd. 公司生产，2 mg）的口服给药方式：起始剂量，（1）4 岁以下或体质量 <20 kg 的患儿为 0.5 mg/d；（2）4 岁及以上且体质量为 20~30 kg，为 1 mg/d；（3）4 岁及以上且体质量 >30 kg，为 2 mg/d。加量间期为 2 周，每次增加 1 个起始剂量，用药期间其他药物不变，至 2~8 mg/d 维持，最大维持治疗量为 12 mg/d。具体的起始剂量、增量以及维持量根据患儿个体情况制定，根据患儿体质量和病情变化及时调整用量。

1.3 观察指标

通过门诊及住院病历收集患儿信息，包括：性别、起病年龄、PER 治疗年龄、病因、PER 治疗前 3 个月内癫痫发作情况（癫痫发作起源、发作形式、癫痫发作频率，按照 2017 年 ILAE 诊断标准进行分类[9]，癫痫综合征按照 ILAE 疾病分类和定义特别工作组于 2022 年在 Epilepsia 发表的系列论文[10]进行分类）、头颅影像学检查结果、首次应用 PER 治疗的年龄等数据，记录 PER 治疗后第 12、24、36 周的癫痫发作情况、不良反应等。

疗效评估：以添加 PER 治疗前 3 个月的平均发作频率作为比较基线，将治疗后的疗效分为以下 5 类，（1）无发作；（2）显效：发作频率减少 >75%；（3）有效：发作频率减少 50%~75%；（4）无效：发作频率减少 <50%；（5）恶化或增多：发作频率增加 25% 以上。本研究将癫痫发作频率减少≥ 50% 记为总有效[11]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料采用（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入 192 例 RE 患儿，其中男 107 例（107/192，55.7%），女 85 例（85/192，44.3%）；平均起病年龄（4.5 ± 3.3）岁；首次添加 PER 年龄为 6 个月 ~18 岁，平均（7.9 ± 3.6）岁；体质量 7~100 kg，平均（31.1 ± 17.3）kg；添加 PER 初始剂量（1.3 ± 0.9）mg，维持剂量（3.9 ± 1.9）mg。患儿的基本情况见表 1。

表 1 RE 患儿基本情况

Table 1 Basic information of pediatric patients with refractory epilepsy

项目	数据
性别（男 / 女）	107/85
年龄（岁）	8.7 ± 3.6
起病年龄（岁）	4.5 ± 3.3
添加 PER 前抗癫痫治疗病程（年）	3.4 ± 3.1
癫痫综合征 / 脑病［例（%）］	32（16.2）
发作类型［例（%）］	
全面性运动性	27（14.1）
全面性非运动性	15（7.8）
局灶性运动性	105（54.7）
局灶性非运动性	20（10.4）
未知起源运动性	9（4.7）
未知起源非运动性	15（7.8）
混合性	15（7.8）
添加 PER 前发作频率［例（%）］	
≤ 2 次 / 月	94（49.0）
>2 次 / 月	98（51.0）
联合使用其他 ASMs［例（%）］	
≤ 2 种	118（61.5）
>2 种	74（38.5）
生酮饮食［例（%）］	8（4.2）
癫痫手术治疗［例（%）］	7（3.6）
基因检测异常［例（%）］	23（12.0）
神经系统发育迟滞［例（%）］	57（29.7）
首次添加 PER 年龄（岁）	7.9 ± 3.6
首次添加 PER 体质量（kg）	31.1 ± 17.3
PER 初始剂量（mg/d）	1.32 ± 0.91
PER 维持剂量（mg/d）	3.94 ± 1.86

注：RE= 难治性癫痫，PER= 吡仑帕奈，ASMs= 抗癫痫发作药物。

192 例 RE 患儿病因包括：结构性 81 例（81/192，42.2%）、遗传性 24 例（24/192，13%）、代谢性 2 例（2/192，1%）、感染性 2 例（2/192，1%）、免疫性 2 例（2/192，1%）、未知原因 84 例（84/192，43.8%）。癫痫发作类型包括：全面、局灶或未知起源的运动性发作 134 例（134/192，69.8%），非运动性发作 34 例（34/192，17.7%），运动性并非运动性发作患儿 24 例（24/192，12.5%），具体发作形式见图 1。

已完善基因检测患儿 29 例，其中 23 例（23/192，12%）显示异常，异常基因包括：SCN1A、SLC13A、TBC1D24、CACNA1、KCNB1、LAMA2、DOCK9、MAP2K1、TSC1、ALG11、POLG、PCDH19、SHARC、PCDH19 等致病性变异。共确诊癫痫综合征患儿 27 例（27/192，14.1%），包括伴中央颞区棘波儿童自限性癫痫（self-limited childhood epilepsy with tentrotemporal spikes，SeLECTS）12 例（12/27，44.4%）、Dravet 综合征 4 例（4/27，14.8%）、睡眠中癫痫性电持续状态

（electrical status epilepticus during sleep，ESES）3 例（3/27，11.1%）、大田原综合征（Oahara 综合征）3 例（3/27，11.1%）、热性惊厥附加征（febrile seizures plus，FS+）2 例（2/27，7.4%）、Lennox-Gastaut（LG）综合征 2 例（2/27，7.4%）、West 综合征 1 例（1/27，3.7%）。伴有智力落后或障碍患儿 57 例（57/192，29.7%），无法归类为癫痫综合征的癫痫性脑病 5 例（5/192，2.6%）。

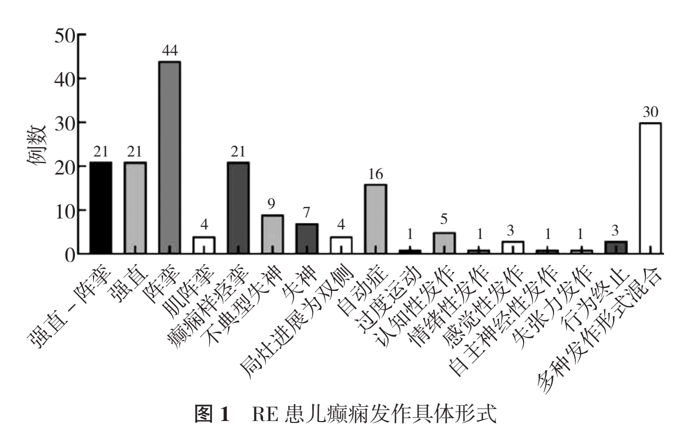


图 1 RE 患儿癫痫发作具体形式

Figure 1 Specific forms of seizures in pediatric patients with refractory epilepsy

2.2 临床疗效观察

PER 添加治疗 12、24、36 周的癫痫控制情况如表 2 所示。在末次随访时，有 122 例患儿癫痫发作频率降低≥ 50%，有效率为 69.7%（122/175），43 例（43/175，24.6%）患儿无癫痫发作，同时有 11 例（11/175，6.3%）患儿出现发作频率增加。

PER 添加治疗的 RE 患儿连续用药 12 周时，治疗有效与无效患儿年龄、性别、是否为癫痫综合征 / 脑病、初次添加 PER 年龄、添加 PER 年龄分段、首次添加 PER 体质量、PER 初始剂量、PER 维持剂量、基因检测异常情况、精神运动发育迟滞情况比较，差异无统

表 2 PER 添加治疗 12、24、36 周时 RE 患儿的治疗疗效［例（%）］

Table 2 Treatment efficacy of pediatric patients with refractory epilepsy at 12，24，and 36 weeks after PER addition therapy

时间	例数	无发作	显效	有效	无效	恶化	总有效率
治疗 12 周	192	37（19.3）	39（20.3）	32（16.7）	77（40.1）	7（3.7）	108（56.3）
治疗 24 周	182	39（21.4）	52（28.6）	22（12.1）	58（31.9）	11（6.0）	113（62.1）
治疗 36 周	175	43（24.6）	57（32.6）	22（12.6）	42（24.0）	11（6.3）	122（69.7）

表 3 PER 添加治疗的 RE 患儿连续用药 12 周时有效与无效的一般资料比较

Table 3 Comparison of general data between effective and ineffective pediatric patients with refractory epilepsy after 12 weeks of PER addition therapy

项目	有效（n=108）	无效（n=84）	χ^2（t）值	P 值	项目	有效（n=108）	无效（n=84）	χ^2（t）值	P 值
年龄（岁）	8.65 ± 3.73	8.69 ± 3.58	-0.066[a]	0.948	初次添加 PER 年龄（岁）	7.90 ± 3.72	7.94 ± 3.58	-0.066[a]	0.948
性别［例（%）］			0.872	0.351	添加 PER 年龄分段（岁）			0.249	0.969
男	57（52.8）	50（59.5）			0~3	16（14.8）	11（13.1）		
女	51（47.2）	34（40.5）			4~6	27（25.0）	23（27.4）		
起病年龄（岁）	5.21 ± 3.42	3.61 ± 2.78	3.474[a]	0.001	7~12	53（49.1）	40（47.6）		
抗癫痫治疗病程（年）	3.45 ± 2.73	5.08 ± 3.39	-3.691[a]	<0.001	13~18	12（11.1）	10（11.9）		
癫痫综合征 / 脑病［例（%）］			0.152	0.696	首次添加 PER 体质量（kg）	31.56 ± 17.28	30.59 ± 17.60	0.380[a]	0.704
是	19（17.6）	13（15.5）			PER 初始剂量（mg/d）	1.32 ± 0.82	1.30 ± 1.02	0.154[a]	0.878
否	89（82.4）	71（84.5）			PER 维持剂量（mg/d）	3.96 ± 1.73	3.90 ± 2.04	0.214[a]	0.831
起源类型［例（%）］			10.353	0.006	联合使用其他 ASMs 数量［例（%）］			6.647	0.010
全面性起源	19（17.6）	32（38.1）			≤ 2 种	75（69.4）	43（51.2）		
局灶性起源	71（65.7）	43（51.2）			>2 种	33（30.6）	41（48.8）		
未知起源	18（16.7）	9（10.7）			生酮饮食 / 外科治疗［例（%）］			5.786	0.016
发作形式［例（%）］			50.378	<0.001	是	4（3.7）	11（13.1）		
运动性	97（89.8）	37（44.0）			否	104（96.3）	73（86.9）		
非运动性	3（2.8）	31（36.9）			基因检测异常［例（%）］			1.732	0.188
混合性	8（7.4）	16（19.0）			是	10（9.3）	13（15.5）		
添加 PER 前发作频率［例（%）］			22.021	<0.001	否	98（90.7）	71（84.5）		
≤ 2 次 / 月	69（63.9）	25（29.8）			精神运动发育迟滞［例（%）］			0.000	0.984
>2 次 / 月	39（36.1）	59（70.2）			是	32（29.6）	25（29.8）		
					否	76（70.4）	59（70.2）		

注：[a] 表示 t 值。

计学意义（P>0.05）；治疗有效与无效患儿起病年龄、抗癫痫治疗病程、起源类型、发作形式、添加 PER 前发作频率、联合使用其他 ASMs 数量、生酮饮食 / 外科治疗情况，差异有统计学意义（P<0.05），见表 3。

此外，178 例患儿进行了脑电图检查，167 例患儿进行了头颅磁共振检查。治疗有效与无效患儿脑电图检查结果、头颅磁共振检查结果比较，差异有统计学意义（P<0.05），见表 4~5。脑电图检查结果中以脑前部（前、中、颞前、中部）放电有效率较高；头颅影像学检查结果中以正常者有效率较高，其次为以脑白质损伤为主的患儿占 20.7%（19/92），灰质损伤和脑发育异常的均较低，分别为 9.8%（9/92）和 10.9%（10/92）。

表 4 PER 添加治疗的 RE 患儿连续用药 12 周时有效与无效的脑电图检查结果比较［例（%）］

Table 4 Comparison of electroencephalogram findings between effective and ineffective pediatric atients with refractory epilepsy after 12 weeks of PER addition therapy

项目	例数	多灶弥漫性	局灶性		
			前部（前、中、颞前、颞中部）	后部（枕、顶、颞后部）	正常
有效	100	19（19.0）	53（53.0）	19（19.0）	9（9.0）
无效	78	31（39.7）	32（41.0）	11（14.1）	4（5.1）
χ^2 值			9.551		
P 值			0.023		

癫痫综合征及未归类脑病的各治疗有效率不同，SeLECTS 有效率最高（11/12，91.6%），其次为 ESES 有效率较高（2/3，66.7%），FS+ 中 1 例有效，Dravet 综合征（1/4，25.0%）、Oahara 综合征有效率低（1/3，3.3%），而对 2 例 LG 综合征、1 例 West 综合征均无效，见图 2。

2.3 不良反应和保留率

共有 31 例（31/192，16.1%）患儿出现不良反应，年龄分布在 2~16 岁，其中 6 岁以上患儿 22 例（22/31，70.1%）。共 17 例（17/192，8.9%）患儿停药，其中 13 例（13/17，76.5%）患儿 <6 岁。

因不良反应停药者共 5 例（5/17，29.4%），不良反应中以头晕（8/31，25.8%）数量最多，其次为暴躁易怒（7/31，22.6%），其中 2 例患儿出现攻击行为，予停药。因无力嗜睡、梦魇、走路不稳停药各 1 例。其他不良反应还有皮疹、精神兴奋、多汗、遗尿等，耐受性可，无特殊干预，均自行消退或减轻，见图 3。

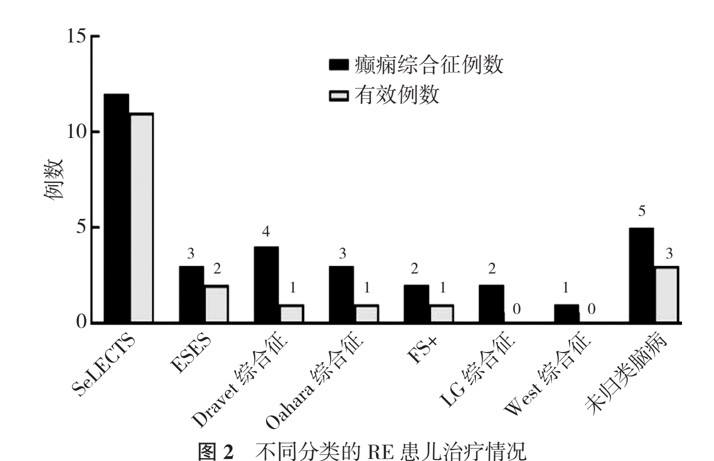


图 2 不同分类的 RE 患儿治疗情况

Figure 2 Treatment outcomes in different classifications of pediatric patients with refractory epilepsy

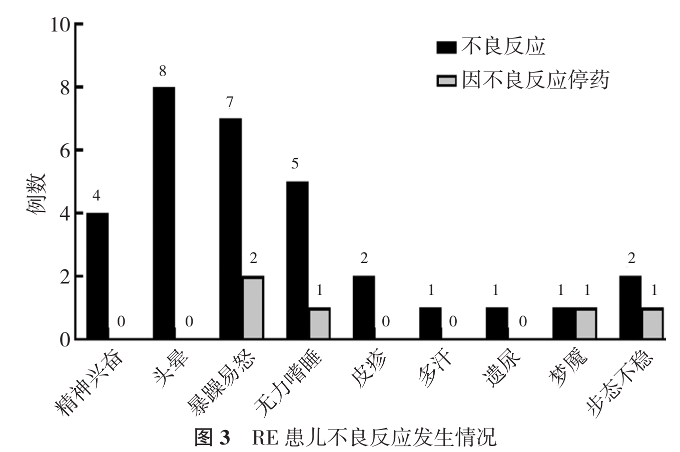


图 3 RE 患儿不良反应发生情况

Figure 3 Adverse reaction incidence in pediatric patients with refractory epilepsy

因无效停药 11 例（11/17，64.7%），其中 5 例（5/11，45.5%）为癫痫性痉挛（其中 2 例为 CACNA1E、ALG11 基因变异），失神发作和自动症各 2 例（4/11，36.4%，平均每日发作 1 次），阵挛发作 1 例（1/11，9.1%），另有 1 例（1/11，9.1%）发作形式由肌阵挛发作演变为痉挛发作（平均每日发作 10 余次）。因无效而停药的患儿发作形式多为痉挛性发作或癫痫发作频繁患儿。因

表 5 PER 添加治疗的 RE 患儿连续用药 12 周时有效与无效的头颅磁共振检查结果比较［例（%）］

Table 5 Comparison of brain magnetic resonance imaging findings between effective and ineffective pediatric patients with refractory epilepsy after 12 weeks of PER addition therapy

项目	例数	正常	发育异常	以白质损伤为主	以灰质损伤为主	其他
有效	92	43（46.7）	10（10.9）	19（20.7）	9（9.8）	11（12）
无效	75	23（30.7）	18（24.0）	15（20.0）	14（18.7）	5（6.7）
χ^2 值				10.532		
P 值				0.032		

发作频率增加（恶化）停药 1 例（1/11，9.1%），发作形式为全面性强直—阵挛发作，伴有智力障碍，该患儿 9 岁时患病毒性脑炎，后续监测脑电图及头颅磁共振均正常。该患儿添加 PER 前发作频率约 1 次 / 月，添加后发作频率为 5~6 次 / 月，停药后换用氯硝西泮联合多种抗癫痫药物控制。

停药患儿中 10 例（10/17，5.2%）为用药 4~6 个月时停药，7 例（7/17，3.6%）为用药 6 个月后停药，截至末次随访时，药物保留率为 91.1%（175/192）。

3 讨论

近年来，虽然新型 ASMs 不断面世，然而儿童 RE 的比例并未下降，RE 患儿的总体预后也无明显改善，儿童 RE 仍然是癫痫治疗的难点。PER 作为新型 ASMs，其应用前景值得期待。国内外有关 PER 应用于儿童 RE 的疗效及可能影响因素仍需进一步研究。本研究通过回顾性临床观察，研究 PER 添加治疗 RE 的疗效、适应证、安全性及不良反应。

国内外研究表明[6-7，12-14]吡仑帕奈的治疗有效率为 9.1%~77.3%、治疗后约 4.8%~25.0% 无癫痫发作。本研究中 192 例患儿用 PER 治疗，截至末次随访的有效率为 69.7%，无发作率为 24.6%，与既往报道类似。目前国内外研究对年龄是否影响 PER 疗效意见不一，有相关研究提示 PER 在 6 岁以下儿童有效率（9.1%）最低[7]，同时某些研究提示 PER 可能对 12 岁以上 RE 患儿更有效（有效率 53.7%），但较 12 岁以下患儿（有效率 50.0%）差异不明显[14]，也有研究认为 PER 在不同年龄区间疗效无差异[15]。本研究统计分析发现，患儿性别、体质量、首次添加 PER 时的年龄、是否伴有智力落后或障碍、初始剂量、维持剂量，在连续用药 12 周时治疗有效组与无效组中均无显著性差异，提示 PER 添加治疗 RE 的疗效可能与上述因素无明显相关性。但本研究发现 PER 治疗有效患者与无效患者的起病年龄（P=0.001）及抗癫痫治疗病程（P<0.001）存在明显差异，治疗有效者较治疗无效者癫痫起病年龄晚、抗癫痫治疗病程短，提示起病年龄越小、抗癫痫治疗病程越长的癫痫治疗可能更困难，同时后续临床选择用药时可重点关注患儿癫痫起病年龄及抗癫痫治疗的病程，而非就诊年龄，如婴幼儿起病及抗癫痫治疗病程长的患儿可能提示治疗效果较差。

国外一项多中心研究表明 PER 在不同的癫痫发作类型和癫痫亚型的疗效差异无统计学意义，但在发作类型为局灶性运动性的癫痫及进行性肌阵挛性癫痫、遗传性全面性癫痫和早期婴儿癫痫性脑病中有效率高，而 LG 综合征有效率较低[5]。本次回顾性研究中，癫痫起源类型、发作形式、发作次数在治疗有效组与无效组均有统计学差异，且癫痫发作为局灶性起源的运动性发作、发作频率每月不超过 2 次、联合使用 ASMs 数量 <2 种的 RE 患儿更有效。针对癫痫综合征，虽然治疗有效组与无效组两者占比无明显差异（P>0.05），但在不同癫痫综合征中有效率不同。PER 对 Se LCTS 及其变异型、ESES 有效性较高，对其余综合征有效性低或无效。既往研究表明 Dravet 综合征患儿在癫痫性脑病的严重病例中都具有耐药性[16]，且 LG 综合征、West 综合征、Dravet 综合征、Oahara 综合征发作形式常为痉挛性发作，PER 用于治疗上述癫痫综合征有效率下降，提示临床发作形式为痉挛性发作者需谨慎选择。本次研究不足的是，癫痫综合征数量偏少，PER 疗效是否与癫痫综合征类型有关尚需大样本研究。

RE 患儿病因常有脑部结构改变，如脑软化灶、发育异常、局灶皮质损伤等[17]，因此脑电图及头颅磁共振检查作为诊断及评价治疗指标具有重要意义。本研究收集患儿添加 PER 治疗前脑电图和头颅磁共振检查结果并进行分析。在脑电图放电模式方面，两组有统计学差异（P<0.05），PER 治疗有效组中脑电图整体呈局灶性放电的占比较高，其中以脑前部（前、中、颞前、颞中部）放电较脑后部（枕、顶、颞后部）更为常见。在头颅磁共振方面，两组差异有统计学意义（P=0.032）。在 PER 治疗有效组中，头颅磁共振正常的 RE 患儿占比最高，其次为脑白质损伤，以灰质损伤为主或脑发育异常者占比相当。

不良反应方面，国内外目前关于 PER 在治疗 RE 患儿时发生的常见不良反应总结为有嗜睡（1.7%~24.6%）、头晕（5%~31.5%）、易怒或攻击性行为（2.8%~22.7%）、共济失调（1.1%~9.3%）、鼻咽炎（14.6%）等[14，18]，头晕、嗜睡和攻击性行为等常作为 PER 减药或停药的重要原因。本研究中总不良反应发生率为 16.1%，以头晕（8/31，25.8%）为主，其次为暴躁、易怒（7/31，22.6%），2 例患儿进展攻击行为后停药。考虑可能与快速抗抑郁过程中需要激活 AMPA 受体[19]，而 PER 抑制 AMPA 受体可能会导致抑郁及攻击行为的发生有关。

安全性方面，既往研究认为由于 AMPA 受体在脑功能中的关键作用，PER 的治疗窗口很低，即使稍微增加剂量也会导致不良的神经效应[20]。然而，国外研究认为在治疗剂量下，PER 可以通过保留大多数正常的突触传递而减少副作用[21]。一项 12 岁以上 PER 添加治疗 RE 的研究表明，PER 的剂量在 2 mg/d 到 12 mg/d 之间有很好的耐受性；与安慰剂相比，4 mg/d 及以上剂量的 PER 对 RE 患儿疗效更好，而 12 mg/d 剂量下不良反应或停药情况明显增加[22]。本研究中 3 例出现不良反应患儿均为加量至 8 mg/d 时出现头晕，减量至 6 mg/d 时

症状消退。此外，因不良反应停药的 5 例患儿添加 PER 时年龄均小于 6 岁，表明 6 岁以下患儿可能更易出现较重的不良反应以致停药，提示临床用药时需注意患儿年龄，避免出现严重不良反应。

4 小结

本研究通过对 PER 添加治疗 RE 患儿的临床疗效观察，分析发现 PER 整体有效率（122/175，69.7%）、癫痫无发作率高（43/175，24.6%）。通过连续用药 12 周时 PER 疗效对比，提示 PER 对癫痫发作类型为局灶性起源的运动性癫痫、癫痫起病年龄晚、抗癫痫治疗病程短、脑电图整体呈局灶性放电及头颅磁共振正常的 RE 患儿更为有效。PER 整体药物保留率高（175/192，91.1%），不良反应轻微，严重不良反应少，药物耐受情况好。

本研究仍存不足之处，儿童是发育中的个体，抗癫痫发作药物的选择具有其特殊性。PER 作为新药具有新机制、有效率高等优点，为 RE 患儿的治疗提供新选择。本研究样本量偏小，没进行联用药物的匹配对比可能导致一定的混杂偏倚，特殊综合征例数少，参考价值需进一步通过多中心、大样本的前瞻性研究，探索 PER 的疗效、不良反应、药物相互作用及影响疗效、安全性因素，明确 PER 在不同年龄、不同发作类型、不同癫痫综合征，甚至不同基因表型当中的适应性，以期为儿童 RE 的精准治疗提供新的选择和思路。

作者贡献：马湖萍参与研究的构思与设计，负责研究的实施，撰写论文；马湖萍进行数据的收集与整理，统计学处理，图、表的绘制与展示；任蓉参与部分资料收集；侯梅参与诊疗实施及研究方案制定；苑爱云提出研究目标及构思与设计，负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

马湖萍：https://orcid.org/0009-0007-5856-7172

参考文献

[1] SYMONDS J D，ZUBERI S M，JOHNSON M R. Advances in epilepsy gene discovery and implications for epilepsy diagnosis and treatment [J]. Curr Opin Neurol，2017，30（2）：193-199. DOI：10.1097/WCO.0000000000000433.

[2] MÁLAGA I，SÁNCHEZ-CARPINTERO R，ROLDÁN S，et al. New anti-epileptic drugs in Paediatrics [J]. An Pediatr，2019，91（6）：415.e1-415415.e10. DOI：10.1016/j.anpedi.2019.09.008.

[3] THURMAN D J，LOGROSCINO G，BEGHI E，et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries：a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy [J]. Epilepsia，2017，58（1）：17-26. DOI：10.1111/epi.13604.

[4] WANG X P，WANG H J，ZHU L N，et al. Risk factors for drug-resistant epilepsy：a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine，2019，98（30）：e16402. DOI：10.1097/MD.0000000000016402.

[5] NISSENKORN A，KLUGER G，SCHUBERT-BAST S，et al. Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies [J]. Epilepsia，2023，64（4）：866-874. DOI：10.1111/epi.17530.

[6] 张静雯，张宇昕，李旭锋，等. 应用吡仑帕奈对小儿难治性癫痫添加治疗的临床研究 [J]. 癫痫杂志，2022，8（3）：232-235.

[7] 陈国锋，李国铭，柯钟灵，等. 吡仑帕奈在 2~12 岁儿童药物难治性癫痫添加治疗中的疗效观察 [J]. 中华实用儿科临床杂志，2022，37（3）：182-185. DOI：10.3760/cma.j.cn101070-20201030-01688.

[8] KWAN P，ARZIMANOGLOU A，BERG A T，et al. Definition of drug resistant epilepsy：consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. Epilepsia，2010，51(6)：1069-1077. DOI：10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.

[9] FISHER R S，CROSS J H，FRENCH J A，et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy：position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. Epilepsia，2017，58（4）：522-530. DOI：10.1111/epi.13670.

[10] SPECCHIO N，WIRRELL E C，SCHEFFER I E，et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood：position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions [J]. Epilepsia，2022，63（6）：1398-1442. DOI：10.1111/epi.17241.

[11] PIÑA-GARZA J E，ROSENFELD W，SAEKI K，et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy：post hoc analysis of six randomized studies [J]. Epilepsy Behav，2020，104（Pt A）：106876. DOI：10.1016/j.yebeh.2019.106876.

[12] ZHANG Y，HAN X，ZHAO P，et al. Perampanel add-on therapy for drug-refractory epilepsy：a single-center retrospective study based on 6-month treatment outcomes in Central China [J]. Epilepsy Behav，2022，129：108617. DOI：10.1016/j.yebeh.2022.108617.

[13] LIN K L，LIN J J，CHOU M L，et al. Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy：the first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics [J]. Epilepsy Behav，2018，85：188-194. DOI：10.1016/j.yebeh.2018.06.033.

[14] LISO P D，VIGEVANO F，SPECCHIO N，et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies-An Italian observational multicenter study [J]. Epilepsy Res，2016，127：93-100. DOI：10.1016/j.eplepsyres.2016.08.021.

[15] 褚思嘉，汤继宏，李岩，等. 吡仑帕奈治疗儿童难治性癫痫的疗效和安全性研究 [J]. 癫痫杂志，2021，7（5）：385-391. DOI：10.7507/2096-0247.20210062.

[16] GUERY D，RHEIMS S. Clinical management of drug resistant epilepsy：a review on current strategies [J]. Neuropsychiatr Dis Treat，2021，17：2229-2242. DOI：10.2147/NDT.S256699.



[17] MORNINGSTAR M，HUNG A，MATTSON W I，et al. Internalizing symptoms in intractable pediatric epilepsy：structural and functional brain correlates [J]. Epilepsy Behav，2020，103（Pt A）：106845. DOI：10.1016/j.yebeh.2019.106845.

[18] YAMAMOTO T，GIL-NAGEL A，WHELESS J W，et al. Perampanel monotherapy for the treatment of epilepsy：clinical trial and real-world evidence [J]. Epilepsy Behav，2022，136：108885. DOI：10.1016/j.yebeh.2022.108885.

[19] ZANOS P，MOADDEL R，MORRIS P J，et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites [J]. Nature，2016，533（7604）：481-486. DOI：10.1038/nature17998.

[20] SILLS G J，ROGAWSKI M A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs [J]. Neuropharmacology，2020，168：107966. DOI：10.1016/j.neuropharm.2020.107966.

[21] LÖSCHER W，KLEIN P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications：from bromide salts to cenobamate and beyond [J]. CNS Drugs，2021，35（9）：935-963. DOI：10.1007/s40263-021-00827-8.

[22] BRESNAHAN R，HILL R A，WANG J. Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy [J]. Cochrane Database Syst Rev，2023，4（4）：CD010961. DOI：10.1002/14651858.CD010961.pub2.

（收稿日期：2024-01-10；修回日期：2024-04-20）

（本文编辑：毛亚敏）